

CLIPPEDIMAGE= JP361172808A
PAT-NO: JP361172808A
DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 61172808 A
TITLE: SKIN COSMETIC

PUBN-DATE: August 4, 1986

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

SAKURAI, KATSUKIYO

UENO, YOSHIO

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

SEIKAGAKU KOGYO CO LTD

N/A

APPL-NO: JP60013595

APPL-DATE: January 29, 1985

INT-CL_(IPC): A61K007/00; C08B037/00

ABSTRACT:

PURPOSE: A skin cosmetic, obtained by using crosslinked glycosaminoglycan as a material, having improved stability and water holding property, and useful for nourishing cream, hand cream, body cream, nutrient milky lotion, pack, toilet water, hair cosmetic, etc.

CONSTITUTION: A skin cosmetic containing 0.01~3%, based on the total cosmetic, crosslinked glycosaminoglycan obtained by crosslinking glycosaminoglycan, e.g. hyaluronic acid, chondroitin sulfate, heparin, heparan sulfate, keratan sulfate, keratan polysulfate etc., or a salt thereof with a crosslinking agent, e.g. a polyfunctional epoxy compound. The above-mentioned cosmetic has improved water holding property and exhibits improved resistance to enzymes. The cosmetic is preferably used after shaving, chaps, cracks in the skin or skin roughness, etc.

COPYRIGHT: (C)1986,JPO&Japio

⑬ 公開特許公報(A) 昭61-172808

⑭ Int. Cl.⁴
A 61 K 7/00
// C 08 B 37/00

識別記号 庁内整理番号
7306-4C
7133-4C

⑮ 公開 昭和61年(1986)8月4日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑯ 発明の名称 皮膚化粧料

⑰ 特 願 昭60-13595

⑱ 出 願 昭60(1985)1月29日

⑲ 発 明 者 桜 井 勝 清 東大和市立野3丁目1253番地 生化学工業株式会社東京研
究所内

⑲ 発 明 者 上 野 義 夫 東大和市立野3丁目1253番地 生化学工業株式会社東京研
究所内

⑳ 出 願 人 生化学工業株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目9番地8

㉑ 代 理 人 弁理士 津 国 盛 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

皮 膚 化 粧 料

2. 特許請求の範囲

架橋グリコサミノグリカンを含有することを特
徴とする皮膚化粧料。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、皮膚化粧料に関し、更に詳しくは、
優れた安定性及び保水性を有する皮膚化粧料に関
するものである。

〔従来技術及びその問題点〕

皮膚表皮は胚芽層と角質層で形成されており、
角質層は約10～30%の水分を含有し、これにより
皮膚に弾性を与えている。

しかし、角質層中の脂肪が消失すると表皮の乾
燥状態が進み、その柔軟性が失われる結果、荒れ
肌となる。そこで、従来から、皮膚の乾燥状態を
防止するために種々の脂肪系成分が皮膚化粧料に
用いられてきた。

一方、近年これらの脂肪系成分とともに他の保
湿効果を持つ物質が注目されるようになり、ピロ
リドンカルボン酸、N-アセチルグリシン、ヒアル
ロン酸（以下「HA」という）が応用されるようにな
った。特に、HAは化粧品化学の面からも皮膚の
老化を防止する効果があり、かつ皮膚の一成分
である点からしても優れた化粧品素材となり得
る。

しかし、髪冠、脚帯及び皮膚等から単離された
HAは、皮膚や組織中に存在している状態のHAと
は異なり二次元的構造をとり、保水性及び酵素
等に対する抵抗性の点で充分なものとはいえない。

そこで、本発明者らは、優れた保水性を有し、
かつ酵素等に対して優れた抵抗性を示す皮膚化粧
料を得ることを目的として鋭意研究を重ねた結
果、素材として架橋グリコサミノグリカン（以下
「架橋GAG」という）を用いることにより本発明
の目的を達成できることを見出し、本発明を完成
するに至った。

【発明の構成】

本発明の皮膚化粧料は、架橋GAGを含有するものを特徴とするものである。

本発明に用いる架橋GAGとしては、HA、コンドロイチン硫酸（以下「ChS」という）(A,B,C,D,E,H)、ヘパリン（以下「Hep」という）、ヘパラン硫酸（以下「HS」という）、ケラタン硫酸（以下「KS」という）及びケラタンポリ硫酸（以下「KPS」という）等のグリコサミノグリカン（以下「GAG」という）又はその塩、好ましくはHA若しくはChS又はそれらの塩を、適当な架橋剤で架橋させてなるものであれば如何なるものでもよい。このうち、水溶性で高粘度のもの、例えばHAにおいては、1%生理食塩水溶液における粘度（20℃、ずり速度1sec⁻¹）が1000～60000センチポアーズのものが好ましく、架橋ChSにおいては、10%生理食塩水溶液における粘度（20℃、ずり速度1sec⁻¹）が1000～80000センチポアーズのものが好ましい。

好ましい架橋剤としては、例えば、多官能性エポキシ化合物が挙げられる。

原料として用いるGAGは、通常、単独で用いるか、二種以上の混合物、例えば皮膚組織の構成比に相当する混合物として用いてもよい。

通常、GAG又はその塩を、0.5%以上、好ましくは1.0%以上の濃度に、アルカリ水溶液に溶解し、水溶性有機溶剤を全液量の30%以上、好ましくは50%以上になるように加える。アルカリ水溶液は、pH 8～14であることが好ましく、pH 12～14であることが更に好ましい。アルカリとしては、通常、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムなどの金属水酸化物及び炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの金属炭酸塩等が挙げられる。水溶性有機溶剤としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、ジオキサンなどが挙げられ、これらは、単独で又は混合物として用いられる。これらの水溶性有機溶剤を加えることにより反応を有効に行なうことができ、また、アルカリによるGAGの分解（低分子

ボキシ化合物が挙げられる。

ここで、多官能性エポキシ化合物とは、エポキシ基を少なくとも1個有する化合物であって、その他に、エポキシ基を含めて、GAGを架橋するに適した官能基を1個以上有する化合物をいう。

かかる化合物としては、例えば、ハロメチルオキシラン化合物及びビスエポキシ化合物などが挙げられる。ハロメチルオキシラン化合物としては、エピクロルヒドリン、エピブロムヒドリン、β-メチルエピクロルヒドリン及びβ-メチルエピブロムヒドリンなどが挙げられる。ビスエポキシ化合物としては、1,2-ビス(2,3-エポキシプロポキシ)エタン、1,4-ビス(2,3-エポキシプロポキシ)ブタン、1,6-ビス(2,3-エポキシプロポキシ)ヘキサン及びビスフェノールA又はビスフェノールFのジグリシジルエーテルなどが挙げられる。

本発明に用いる架橋GAGのうち、架橋剤として多官能性エポキシ化合物を用いたもの及びその製法（以下「特開昭59-88440号及び同59-132885号明細書」に詳述されている。）も抑制することができる。

次いで、得られた溶液に、前記多官能性エポキシ化合物の1種以上を加え、0～100℃、好ましくは10～60℃、更に好ましくは20～40℃で反応させる。反応時間は、反応温度により異なるが、20℃近辺では24～48時間が好ましく、40℃近辺では2～3時間が好ましい。

また、本発明に用いる架橋GAGは、次のようにしても調製することができる。

即ち、GAG又はその塩の前記アルカリ溶液に前記水溶性有機溶剤を加えて、得られる水アメ状沈殿物を分取し、該沈殿物に多官能性エポキシ化合物を加えて、50℃以下で反応させると非常に効率的に反応を行なうことができる。水アメ状沈殿物を分取するには、例えば、デカンテーションにより上清を除去すればよい。反応温度は、通常10～50℃で、最も好ましいのは20～40℃である。温度が高い程、短時間で反応を終了させる必要がある。一般的には、40℃近辺では2時間程度が、20℃近辺では24～48時間が好ましい。

架橋GAGの調製において、GAG又はその塩と多官能性エポキシ化合物とのモル比、即ち架橋度を定めることにより、得られる架橋GAG又はその塩の溶解性及び粘度を調節することができる。

分子量100万前後のHAにおいては、HAの繰り返し二糖1モルに対する多官能性エポキシ化合物の使用モル数を1～10モルにすれば、水溶性で1%生理食塩水溶液における粘度(20℃、ずり速度1sec⁻¹)が1000～80000センチポアーズの架橋HAを得ることができる。

分子量5万前後のChSにおいては、ChSの繰り返し二糖1モルに対する多官能性エポキシ化合物の使用モル数を1～10モルにすれば、水溶性で10%生理食塩水溶液における粘度(20℃、ずり速度1sec⁻¹)が1000～80000センチポアーズの架橋ChSを得ることができる。

本発明の皮膚化粧料においては、以上のようにして得られる架橋GAG又はその混合物を化粧料全体に対し、0.01～3%含有させることが好ましい。

本発明によれば、優れた保水性を有し、かつ粉刺等に対して優れた抵抗性を示す皮膚化粧料を提供することができる。

本発明の皮膚化粧料は、栄養クリーム、ハンドクリーム、ボディクリーム、マッサージクリーム等のクリーム類、栄養乳液類、パック類、化粧水類等の化粧料並びに顔髪化粧料として、ひげそり後、ひび、あかぎれ、肌あれ等に用いられる。

〔発明の実施例〕

以下、調製例及び実施例により本発明を更に詳細に説明するが、これらは、本発明の範囲を何ら制限するものではない。

調製例1 架橋HAの調製

(1) HAナトリウム塩(分子量730000)10gを0.2N水酸化ナトリウム水溶液(50ml)に溶解しつつ溶解し、0.45μmのマイクロフィルターで濾過した。濾液に10N水酸化ナトリウム水溶液40mlを加えて、攪拌下、エタノール500mlとエピクロルヒドリン6.0mlを加えた。20℃で24時間反応し、反応液を

本発明の皮膚化粧料には、他の化粧料用添加物、例えば、水溶性増粘剤、界面活性剤、油分保湿剤、紫外線吸収剤、アルコール類、キレート剤、pH調整剤、防腐剤、色素、香料等を適宜配合してもよい。

水溶性増粘剤としては、ポリアミノ酸又はその塩、ポリアクリル酸又はその塩、プルラン、カルボキシメチルセルロース、キサンタンガム等が挙げられる。

これらの水溶性増粘剤は、通常、単独で用いるが、二種以上の混合物として用いてもよく、その配合割合は、化粧料全体に対し、0.01～5%であることが好ましい。

また、本発明の皮膚化粧料には、皮膚疾患の治療薬及び化粧品工業における原料として用いられるアラントイン又はその誘導体を配合してもよい。この場合、アラントイン又はその誘導体の配合割合は、化粧料全体に対し、0.01～5%であることが好ましい。

〔発明の効果〕

酢酸でpH6.4に調整した。エタノール500mlを加えて白色沈殿物を得、濾取後、エタノールで十分に洗浄し、減圧乾燥して架橋HA(以下「架橋HA-1」という)を得た。

収 量	8.9g
HAの繰り返し二糖 1000個当りの架橋数	8.5
1%生理食塩水溶液 における粘度(20℃、 ずり速度1sec ⁻¹)	11000センチポアーズ
非ニュートン指数	0.60
元素分析値	C: 42.0%, H: 4.87%, N: 3.29%, Na: 5.81%

(2) 架橋剤であるエピクロルヒドリンの量を変える以外は、(1)と同様に処理して、表1に示す3種の架橋HAを調製した。

表 1

検体No.	エピクロルヒドリン (m.l)	1%生理食塩水溶液における粘度 (20℃, ずり速度 1sec^{-1}) (センチポアーズ)
架橋HA-2	13.7	45500
架橋HA-3	8.6	28000
架橋HA-4	4.9	8000

これらの3種の架橋HA及び合成に使用したHAナトリウム塩を、それぞれ、0.1M酢酸(pH5.0)に1%の濃度に溶解し、測定(20℃, ずり速度 1sec^{-1})したところ、次のとおりであった。

架橋HA-2	45000センチポアーズ
架橋HA-3	27000センチポアーズ
架橋HA-4	8000センチポアーズ
HAナトリウム塩	1500センチポアーズ

これらの溶液に0.09重量%になるように牛睾丸ヒアルロニダーゼを加え50℃で反応させ、15、35、55、70分後に粘度を測定し、反応前の粘度に対する割合を算出した。

結果を図1に示す。図1において、○印、△

ChS-C の繰り返し
二割1モル当りの
架橋度 0.101

10%生理食塩水溶液
における粘度(20℃,
ずり速度 1sec^{-1}) 45200センチポアーズ

元素分析値 C: 33.31%, H: 3.78%,
N: 2.72%, S: 8.35%,
Na: 9.25%

(2) 架橋剤として [2-MC] エピクロルヒドリンを用いて、(1)と同様に処理して、表2に示す5種の架橋ChS-Cを調製し、架橋度と粘度との関係を求めた。

表 2

検体No.	試料の繰り返し 二割1モルに 対する架橋度	10%生理食塩水溶液での 粘度(センチポアーズ) [20℃, ずり速度 1sec^{-1}]
架橋ChS-2	0.050	1880
架橋ChS-3	0.088	2800
架橋ChS-4	0.084	3500
架橋ChS-5	0.152	78000
架橋ChS-6	0.168	水不溶

印、○印及び△印は、それぞれ、架橋HA-2、3、4及びHAナトリウム塩の酢酸溶液の各反応間における反応前の粘度に対する割合を表わす。

図1から、本発明に用いる架橋HAは、HAに比し、ヒアルロニダーゼに対する抵抗性が高く、その程度は、架橋度が高いほど顕著であることがわかる。

調製例2 架橋ChSの調製

(1) ChS-C ナトリウム塩(分子量53000) 3.1gを0.75N水酸化ナトリウム水溶液に12.5%になるように溶解し、攪拌下、エタノール1容量を加え、生じたアノ状沈殿物を分取した。このアノ状沈殿物にエピクロルヒドリン 0.18 m.l を加えて十分に攪り合わせ、20℃で24時間放置した。反応液に水 30 m.l を加えて溶解し、酢酸でpH6.0として、エタノール沈殿を行なった。再度、水に溶解し、エタノール沈殿を行ない減圧乾燥し、架橋ChS-C (以下「架橋ChS-1」という)を調製した。

収 量 2.9g

表2から、架橋度が増加するに従って、粘度が上昇することがわかる。

実施例1 架橋GAGの創傷治癒効果

4週令のウイスター系雄性ラット8匹を一群として、以下の実験を行なった。

電気バリカンで毛を刈った後、ペントバルビタールナトリウムを筋肉内注射した。背部皮膚を左右約2cm切開し、直ちに切開部をミッヘル縫合器で縫合した。縫合後、0.1%架橋HA-1生理食塩水溶液(以下「架橋HA液」という)、0.2%架橋ChS-1生理食塩水溶液(以下「架橋ChS液」という)、0.2%アラントイン生理食塩水溶液(以下「アラントイン液」という)又は架橋HA液とアラントイン液との等量混合液(以下「架橋HA+A液」という)を左側に0.1 m.l 1日1回2週間塗布した。対照として、右側に生理食塩水を塗布した。2週間後、ラットを屠殺し、縫合針を外した後、切開部を中心に左右に1cmずつ計2cmの長さに断面が1cmとなるように皮膚切片を作成した。

調製例2 ポールドウィン製テンシトロン万能試験

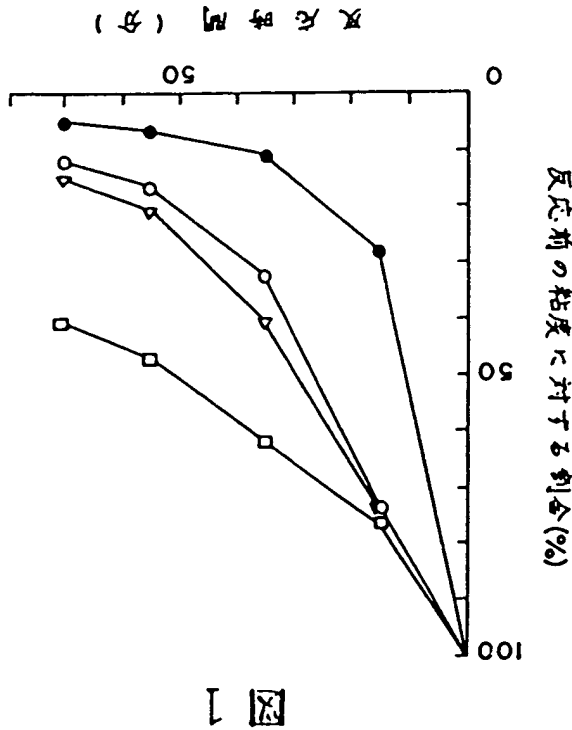
実施例3 架橋CBS含有皮層化粧料の調製
以上の組成からなる化粧水を調製した。

架橋CBS-1	1g
グリセリン	2g
スクワラン	5g
ポリテトラリン酸トリウム	0.05g
ラノリン	3g
オレイン酸	3g
ミリスチン酸イソプロピル	2g
メチルパラベン	0.1g
香料 (リイム・F・ブーナム)	8滴
精製水	100g
計	100g

以上の組成からなる乳液を調製した。

試験例 架橋CAGの保水性

架橋HA-1、架橋CBS-1、HAトリウム塩 (分子重730000) 又はCBS-Cトリウム塩 (分子重53000) を5%の濃度に精製水に溶解し、その3.0gを秤量ビツに入れ、各相対湿度において20℃で恒量になるまで放置した。残留物中の水分の残存率



級RTM-50を用いて皮膚切片の引張耐力を測定し、対照に対する比率により、調湿治癒効果を求めた。結果を表3に示す。

表 3

試料	調湿治癒効果
架橋HA液	1.35
架橋CBS液	1.52
アラントイン液	1.30
架橋HA・A液	1.44

実施例2 架橋HA含有皮層化粧料の調製

架橋HA-1	0.2g
エタノール	8g
乳酸	0.1g
クエン酸	0.3g
アムラシ	0.05g
グリセリン	0.3g
P-ヒドロキシ安息香酸プロピル	0.12g
香料 (リイム・F・ブーナム)	8滴
精製水	100g
計	100g

を測定することにより、各試料の水損失率を求めた。
結果を表2に示す。図2において (●○), (○), (◇), (○) は、それ、架橋HA-1、架橋CBS-1、HAトリウム塩、CBS-Cトリウム塩及び精製水についての水損失率の変化を表す。
図2から、本発明に用いる架橋HA-1及び架橋CBS-1は優れた保水性を有することがわかる。
4. 図面の簡単な説明
図1は、各種架橋HA及びHAをヒアルロニゲン処理したときの粘度低下と時間との関係を示す図である。図2は、架橋HA-1、架橋CBS-1、HAトリウム塩、CBS-Cトリウム塩及び精製水の各相対湿度における水損失率の変化を示す図である。

図 2

